

表8 尿中排泄率（主に未変化体：吸収率・BA 記述あり、またはBA 算出可能成分）

尿中総排泄率(%)	一般名	投与量	尿中排泄率		糞中排泄率		
			未変化体	代謝物	未変化体	代謝物	
10≤ ~ <30	アシクロビル	200mg	25.0% (48hr)	1.9% (48hr)	—	—	
		800mg	12.0% (48hr)	0.9% (48hr)	—	—	
	テガフル*・ギメ	TS-1	FT + FU : 15.2 % (72hr)		—	—	
	ラシル・オテラシ ルカリウム(TS-1)	32~40 mg/m ²	CDHP: 52.8% (72hr)	—	—	—	
			Oxo: 2.2% (72hr)	CA: 11.4% (72hr)	—	—	
30≤ ~ <50	バラシクロビル*	1000mg	43.5% (24hr)	5.0% (24hr)	—	—	
		2.5mg	33.8% (48hr)	7.8% (48hr)	—	—	
	塩酸キナプリル*	5mg	44.5% (48hr)	6.1% (48hr)	—	—	
		10mg	38.5% (48hr)	6.7% (48hr)	—	—	
		20mg	62.9% (7day)	—	38.3% (7day)	—	
ヒドロクロロチアジ ド	65mg	61~66% (24hr)	0%	—	—		
50≤ ~ <70	ピラジナジド*	—	未変化体 7~15% (24hr)		—	—	
		—	ピラジン酸 44~46% (24hr)		—	—	
		—	54~59% (24hr)		—	—	
メチルジゴキシン	—	蓄積尿中未変化体の 割合 40.6% (144hr)		蓄積尿中ジゴキシンの 割合 45.2% (144hr)	—	—	
			52.9% (7day)	—	32.5% (7day)	—	
70≤ ~ <90	リン酸オセルタミ ビル*	75mg	74% (7day)	—	17% (7day)	—	
	トリメプリム	160mg	62% (48hr)	18% (48hr)	—	—	
	ニザチジン	75,150, 300mg	62.8~64.9% (24hr)	N-desmethyl 体 6.8~7.6% (24hr)		—	—
				S-oxide 体 2.3~2.7% (24hr)		—	—
塩酸ビルジカイ ニド	25,50, 100mg	75~86% (24hr)	4.5~6.5% (24hr)	—	—		
ラムピジン	2mg/kg	70% (12hr)	5.2% (12hr)	—	—		
≤90	塩酸アマンタジン	50,100mg	70% (48hr)	—	—	—	
			80%	5~15% (N-アセチル体)	<1mg	—	
	フルシトシン	3.5mg	90% (24hr)	—	—	—	
	メトレキサート	5,10, 25,50mg	90% (24hr)**	—	—	—	
		0.1mg/kg	69.5% **	—	8%	—	
炭酸リチウム	200mg	94.6% (128hr)	0%	0.1% (128hr)	—		

* :プロドラッグの活性代謝物は未変化体とした。

** :静脈内投与において排泄物の大部分は未変化体という記載がある。

表9 高血圧の適応のみを有する医薬品の日米比較

一般名	添付文書の禁忌の記載	FDAのカテゴリ
Candesartan	禁忌	C (First) D (2nd & 3rd)
Losartan	禁忌	C (First) D (2nd & 3rd)
Varsartan	禁忌	C (First) D (2nd & 3rd)
Telmisartan	禁忌	C (First) D (2nd & 3rd)
Quinapril	禁忌	C (First) D (2nd)
Benazepril	禁忌	C (First) D (2nd)
Captopril	禁忌	C (First) D (2nd)
Perindopril	禁忌	C (First) D (2nd)
Trandolapril	禁忌	C (First) D (2nd)
Felodipine	禁忌	C
Labetalol	禁忌	C
Doxazosin	記載無し	C
Clonidine	記載無し	C

臨床成績(副作用および有効性)に関する情報提供の在り方

分担研究者：渡辺 亨 (国立がんセンター中央病院 内科 医長)

研究協力者：安藤 正志 (国立がんセンター中央病院 内科)

研究要旨

医療用医薬品の投与に伴って認められる副作用および有効性について、添付文書のより体系的および客観的な情報提供の方法を検討した。

米国の副作用評価基準の日本語版に基づき副作用を分類した。また、重篤度、時期、頻度、可逆性とその回復時期、について副作用の記載を試みた。

抗がん剤の有効性について、生存期間を既存の標準治療と比較した第 III 相比較試験結果についてまとめた。例として、海外の第 III 相比較試験を含めたドセタキセルの有効性について効能疾患別に示した。

キーワード：医薬品情報、医薬品添付文書、副作用、有効性、NCI-CTC

A. 研究目的

医療用医薬品の投与に伴って認められる副作用および有効性について、医療従事者による当該医薬品の副作用および薬剤の有効性に関する理解を深め、さらに、重篤な副作用の回避、適切な対応、および有効性が期待できる適切な対象への投与をはかるために、医薬品添付文書のより体系的および客観的な情報提供の方法を検討した。

今回は具体的に副作用および有効性の提示を行うために抗悪性腫瘍薬について検討を行った。

B. 研究方法

1) 現行の医療用医薬品添付文書における副作用に関する情報提供について

現行の医療用医薬品の添付文書における副作用の記載方式について、以下の事項について検討した。

- ① 様々な種類の副作用が体系的に記載されておらず、項目の単なる羅列となっているため、該当する医薬品は主にどのような副作用が発現するのか理解しづらいこと、
- ② 発現する副作用の重篤度に関する記載が曖昧であること、
- ③ 副作用の発現時期に関する記載が少ないこと、
- ④ 副作用の可逆性とその回復時期に関する記載が少ないこと、
- ⑤ 副作用に対する対処方法に関する記載が曖昧であること、

2) 現行の医療用医薬品の添付文書における有効性に関する情報提供について
現行の医療用医薬品添付文書における有効性に関する情報提供について、大半が治療のエビデンスの構築への貢献が少ない試験結果が簡素に記載されているだけで、薬剤の有効性について把握することが困難な点が問題である。

実際に薬剤を患者に投与する際には副作用による harm と有効性の benefit について十分に検討する必要がある。このため、現行の医療用医薬品添付文書から薬剤の有効性を把握することが困難であることは、早急に改善すべき事項と考えられた。

そこで、今回具体的な事例として抗悪性腫瘍薬であるドセタキセル(タキソテール®、アベンティス ファーマ株式会社)を例に挙げ、副作用および有効性の記載様式を検討した。

C. 研究結果

1) 副作用の具体的な記載について
副作用を記載するに当たって、

① 米国 National Cancer Institute による副作用の評価基準である common toxicity criteria (NCI-CTC ver 2.0)の日本語版^{1,2)}に基づき副作用を分類し、また重篤度を grade で表記、② 薬剤投与よりどれくらい経って(時期)、③ どれくらいの割合で出現し(頻度)、④ いつ頃回復するか(可逆性とその回復時期)、について留意しつつ、副作用の記載を試みた(表1)。

NCI-CTC により副作用の項目が分類され、どのような、またどの程度の副作用が出現するのかを明示することで、対象となる薬剤の副作用プロファイルの把握が容易になると考えられる。

今回は、副作用の提示方法について抗

悪性腫瘍薬を取り上げたが、今後の課題として、全ての医療用医薬品の副作用を評価するための統一化された評価基準の作成を検討すべきと思われる。また、それらの規準を作成する際には副作用の程度について現行の軽度、中等度および重症のような曖昧な規準ではなく、NCI-CTC の grading にみられる副作用の各項目における重篤度の具体的な表記を考慮すべきである。

表 3 にドセタキセルによる過敏性反応出現時の対応の目安について示す。副作用の具体的対応を添付文書で示す際には、副作用に対する治療に関して、どれくらいのエビデンスが構築されているのかについて十分な検討を行う必要がある。

2) 有効性の記載について

薬剤の有効性に関する情報を提示するために、効能・効果として認められた疾患に対する治療のエビデンスの構築に貢献する第 III 相比較試験結果(生存期間を既存の標準治療と比較)についてまとめた。今回検討したドセタキセルの第 III 相比較試験は海外でのみ試験結果が報告されている。このため、企業がスポンサーとなった海外の第 III 相比較試験のみを選び、国内臨床試験と併記した。

表 3 に海外の第 III 相比較試験成績を含めたドセタキセルの有効性について、効能疾患別に示す。また、参考までに現行のドセタキセル添付文書(2000 年 7 月改定)における有効性の記載を提示した。

乳癌のように標準的治療法が存在し、進行・再発例に対する 1 次、2 次治療などの評価が定まっている疾患は、表 3 のごとく、1 次、2 次治療それぞれで用いた際の試験結果を提示することにより有効性が把握し

やすくなると思われる。

さらに、公表されている試験結果については公表文献をより分かりやすく配置することにより、文献へのアクセスも容易となると思われる。

今回、有効性の提供方法について抗悪性腫瘍薬を取り上げたが、その際に、

- ① 抗悪性腫瘍薬は、実際に他の薬剤との併用で用いられることが多く、また併用で用いられる際には用法・用量が単剤と異なる場合が多い。
- ② 国内では抗悪性腫瘍薬は、大半が単剤の腫瘍縮小効果を評価した第 II 相試験成績で承認されており、該当薬剤の新しいエビデンス(第 III 相試験成績など)が公表される度に、それらを追記するために添付文書を改訂することは非効率的と思われる。
- ③ 海外の第 III 相試験は国内で承認された用法・用量と異なるものが多いので、国内承認事項と異なる用法・用量で行われた海外試験結果を添付文書に提示することにより、国内承認の用法・用量との整合性が損なわれ、臨床現場に混乱を来す恐れが懸念される。

今後、有効性について添付文書にて情報提供するにあたって、以上に挙げた事項について検討すべきと思われる。これらの事項は抗悪性腫瘍薬に固有の問題ではなく、他の医療用医薬品にも該当する問題と思われる。

D. 考察

今回、医療用医薬品の副作用および有効性情報の提供に関して、抗悪性腫瘍薬であるドセタキセルを例に挙げ、体系的且つ、より具体的な情報提供方法を提示した。

副作用については、世界的な統一基準となりつつある NCI-CTC version 2.0 を用いることにより、薬剤の副作用の種類、頻度、重篤度などが体系的に把握可能となった。

さらに、統一化した評価基準により評価された副作用を医薬品添付文書等で用いることにより、他の薬剤における副作用の程度と客観的に比較可能となり、より適切な情報提供をはかることが可能と考えられる。

今後、添付文書における副作用の情報提供について、NCI-CTC のような個々の有害事象を項目および程度に対応した具体的な症状等で評価する基準を是非導入する必要があると思われる。

有効性については、標準的治療が存在する疾患において、1 次、2 次治療それぞれにおける有効性の表記や標準治療と比較した第 III 相試験成績を併記することにより薬剤の有効性のより適切な把握が可能となると考える。

ただし、エビデンス構築への貢献が大きい第 III 相比較試験は海外と比較して国内ではあまり行われておらず、第 III 相試験結果は海外のものが大半である。その際に、海外と国内の承認用法・用量が異なった場合、それら海外試験の結果を添付文書に記載すれば、臨床現場に混乱を来す恐れが危惧される。また、仮に国内で実施された第 III 相比較臨床試験成績が存在しても、製薬業界内の取り決めのため、添付文書や製品情報概要に記載できない問題点がある。

このため、医療用医薬品の有効性の情報提供は添付文書では行わず、米国 NCI によりインターネットで公開されている PDQ(physician data query)³⁾のような治療に関する情報提供の方法も検討すべきと思われる。なお、この PDQ は悪性腫瘍の

疾患毎に疾患概念、診断、および治療体系がまとめられ、情報提供が行われており、いわゆる疾患に対する治療ガイドラインとしての役割を担っている。PDQのようにインターネット上で公開すれば、アクセスが容易であり、また新規薬剤や治療法が出現した際の更新も現行の添付文書よりも容易であることが予想される。一つの薬剤の観点からその薬剤の各疾患の治療における有効性について情報提供する方法も検討すべきと思われる。

E. 結論

医療用医薬品を実際に患者に投与する際には、その薬剤による副作用(harm)と有効性(benefit)を十分に検討し、薬剤投与の適応を決定する必要がある。しかし、現行の添付文書では、対象となる薬剤の副作用と有効性の把握が困難である。このため、副作用については、副作用の内容を体系的に分類し、重篤度を具体的に評価する統一化された規準を導入し、その規準にて評価された副作用を系統的に記載することでより適切な情報提供をはかることが可能と考えられた。

現時点では、治療のエビデンス構築への貢献が大きな第III相試験結果は国内では得られにくい。加えて、承認用法・用量の国内外の差異に関する問題が発生する。また、仮に国内で実施された第III相比較臨床試験成績が存在しても、製薬業界内の取り決めのため、添付文書に記載できない。このため、有効性に関する情報提供については、階層化添付文書情報をインターネットで公開する等の添付文書以外の媒体での情報提供法を活用すべきである。

F. 健康危険情報

該当なし。

G. 研究発表

該当なし。

H. 参考資料

- 1) <http://ctep.info.nih.gov/>
- 2) 福田治彦、西條長宏:NCI-CTC 日本語訳 JCOG 版-第2版について、癌と化療 28:1993, 2001
- 3) <http://www.nci.nih.gov/cancerinfo/pdq/>

表1 NCI-CTC(ver 2.0)に基づくドセタキセルの副作用の表記

タキソイド系抗悪性腫瘍薬

タキソテール®(ドセタキセル)

アベンティス ファーマ株式会社

効能又は効果	用法及び用量
乳癌 非小細胞肺癌 胃癌 頭頸部癌	通常、成人に1日1回、ドセタキセルとして60 mg/m ² (体表面積)を1時間以上かけて3~4週間間隔で点滴静注する。なお、症状により適宜増減すること。ただし、1回最高用量は70mg/m ² とする。
卵巣癌	通常、成人に1日1回、ドセタキセルとして70 mg/m ² (体表面積)を1時間以上かけて3~4週間間隔で点滴静注する。なお、症状により適宜増減すること。

副作用:

注意:ここに示す副作用の頻度は非小細胞肺癌と乳癌の症例を対象とした臨床試験で認められたものである。治療対象となる疾患、前治療歴、前投薬やドセタキセルの1回投与量総投与数により、発現する副作用の頻度は異なる。

60%以上に認められるもの

- ・ 皮膚科/皮膚:脱毛(56~76%、大半が grade 2)、爪の変化(11 から 31%、変色、爪床剥離など)
- ・ 消化管系:悪心・嘔吐(40~80%、grade3/4 7%)
- ・ 血液/骨髄:好中球減少(2,000/mm³ 未満 75~85%、grade3/4 20~30%、発症 7-9 日目、Nadir 8-11 日目、Nadirからの回復 6~8 日間)
- ・ 全身症状:疲労(50~60%、grade3/4 10%)

40~60%未満

- ・ 消化管系:口内炎/咽頭炎(26~42%、grade3/4 6%)、下痢(33~43%、grade 3/4 3%)
- ・ 血液/骨髄:ヘモグロビン減少(30~40%、grade2 8%)

10~40%未満

- ・ 神経学:神経障害-知覚性(20~30%、grade2 2~5%)
- ・ 感染/発熱性好中球減少(20~30%、grade3/4 2%)
- ・ 血液/骨髄:血小板減少(10~15%、grade2 8%)
- ・ 心血管系:末梢性浮腫(10~20%、grade2/3 5%) ドセタキセルの総投与量が 400 mg/m² を超えた際に出現する頻度が高くなる。胸水貯留も認められることがある(2%)
- ・ 肝臓:AST/ALT 上昇(10~20%、大半が grade2 以下)
- ・ アレルギー反応/過敏症(10~15%、grade3 1%)

1~10%未満

- ・ 心血管系:低血圧(3%、grade2 以下)、静脈炎(表在性) (5%)
- ・ 皮膚科/皮膚:発疹/落屑(6%、大半が grade2 以下)
- ・ 消化管系:味覚異常(6%、grade2 1%)
- ・ 筋骨格系:筋肉痛(6~8%、grade2 2%)
- ・ 疼痛:関節痛(5%、grade2 3%)

1%未満(生命を脅かす重篤なものを含む)

心血管系(心房細動、心筋梗塞)、消化管系(脱水、消化管出血、イレウス、大腸炎、消化管穿孔)、肝臓(肝炎)、肺(間質性肺炎、急性呼吸逼迫症候群)、神経(痙攣)、皮膚科/皮膚(多形紅斑、Stevens-Johnson 症候群、radiation recall)、眼球/視覚(流涙)、腎/泌尿生殖器(腎不全)

表2 ドセタキセルの過敏性反応に対する対応

程度	軽度	中等度	重症
症状	一過性の発疹 ＜38℃の薬剤熱	蕁麻疹 ≥38℃の薬剤熱 症状がない気管支痙攣	蕁麻疹の有無によらず 非経口的治療を要する 症状のある気管支痙攣 アレルギーによる 浮腫/血管性浮腫
直後 処置	点滴緩徐 投与完遂	点滴一旦中止 ステロイド* ステロイド* 抗ヒスタミン剤** 徐々に再開	点滴中止 抗ヒスタミン剤** エピネフリン 気管支拡張剤
次回 処置	前投薬ステロイド*** 追加	前投薬ステロイド*** 追加	治療中止

投与例) *デキサメサゾン 10mg 点滴
 **クロルフェニラミン 10mg 点滴
 ***デキサメサゾン8mgを治療前6～12時間前に1回内服

表 3 ドセタキセルの有効性に関する記載

乳癌

国内

1レジメンの化学療法歴を有する進行・再発例 (60mg/m²/3 週間隔投与)

症例数(Anth*)	奏効率 (Anth)	奏効期間中央値	引用文献
67 例 (46)	52.2% (58.7%)	81 日(38- 243)	癌と化療 21:2625, 1994
72 例 (28)	44.4% (32.1%)	110 日(32- 214)	Br J Cancer 73:210, 1996

*アントラサイクリン系薬剤の投与歴を有する症例

海外

進行・再発例に対する1次化学療法における第III相比較試験

治療群	結果	引用文献
ドセタキセル* 100 mg/m ² /3 週間隔 (161 例)	無増悪期間中央値 6.5ヶ月 生存期間中央値 14.7ヶ月 奏効率 45.3%	J Clin Oncol 17: 2341,1999

アドリアマイシン 75 mg/m ² /3 週間隔 (165 例)	無増悪期間中央値 5.3ヶ月 (p=0.93) 生存期間中央値 14.3ヶ月 (p=0.39) 奏効率 29.7% (p=0.004)	
--	---	--

進行・再発例に対する2次化学療法における第III相比較試験

治療群	結果	引用文献
ドセタキセル* 100 mg/m ² /3 週間隔 (203 例)	無増悪期間中央値 4.3ヶ月 生存期間中央値 11.4ヶ月 奏効率 28.1%	J Clin Oncol 17:1413, 1999
マイトマイシン C/ビンブラスチン**併用 (189 例)	無増悪期間中央値 2.5ヶ月(p=0.01) 生存期間中央値 8.7ヶ月(p=0.01) 奏効率 9.5% (p<0.0001)	

*国内承認の用量とは異なる。

**国内では未効能

非小細胞肺癌

国内

臨床病期 IIIB/IV (未治療例、60mg/m²/3 週間隔投与)

症例数 (IIIB/IV)	奏効率	奏効期間中央値	引用文献
71 例(20/51)	19.7%	56 日(28 - 153)	癌と化療 22:59, 1995
75 例(27/48)	24.0%	100 日(36- 151)	癌と化療 21:2617, 1994

海外

臨床病期 IIIB/IV あるいは再発例 (化学療法未施行例)に対する第III相比較試験

治療群	結果	引用文献
ドセタキセル 75 mg/m ² /3 週間隔 (55 例)	生存期間中央値 (95%CI) 7.5ヶ月 (5.5- 12.8) 奏効率 5.5%	Lung Cancer 27:145, 2000
Best supportive care (49 例)	4.6ヶ月 (3.7- 6.1) (p=0.01)	
ドセタキセル 75 mg/m ² /3 週間隔 (125 例)	5.7ヶ月 (5.1- 7.1) 奏効率 5.7%	J Clin Oncol 18:2354, 2000
ビノレルビンまたはイフォマイド単剤 (123 例)	5.6ヶ月 (4.4- 7.9) 奏効率 0.8%	
	(p=0.13)	
ドセタキセル 75 mg/m ²	7.4ヶ月 (6.6- 8.8)	N Engl J Med 346:92, 2002
シスプラチン 75 mg/m ²	奏効率 17%	
3 週間隔投与 (304 例)		
シスプラチン 75 mg/m ²	7.8ヶ月 (7.0- 8.9)	
パクリタキセル 135 mg/m ² /24 時間	奏効率 21%	
3 週間隔投与 (303 例)		
シスプラチン 100 mg/m ² (1 日目)	8.1ヶ月 (7.2- 9.4)	
ゲムシタピン 1000 mg/m ² (1,8,15 日目)	奏効率 22%	
4 週間隔投与 (301 例)		
カルボプラチン AUC=6*	8.1ヶ月(7.0- 9.5)	
パクリタキセル 225 mg/m ² /3 時間	奏効率 17%	
3 週間隔投与 (299 例)		

コントロール群であるシスプラチン/パクリタキセル(135mg/m²)と他の3群の生存期間に統計学的有意差は認めず。

*Area Under Concentration Curve mg/mL/min

胃癌

フッ化ピリミジン系薬剤を含むレジメンの投与歴のある進行・再発胃癌 (60mg/m²/3-4 週間隔投与)

症例数	奏効率	引用文献
66 例	21.2%	癌と化療 25:1915, 1998

63 例 22.2% 癌と化療 26:487, 1999

頭頸部癌

進行・再発頭頸部癌 (60mg/m² /3-4 週間隔投与)

症例数	奏効率	引用文献
63 例 (46 例は前化学療法歴あり)	22.2%(17.4%)	癌と化療 26:487, 1999

卵巣癌

プラチナ製剤を含むレジメンの投与歴のある進行卵巣癌 (70 mg/m² /3 週間隔投与)

症例数	奏効率	引用文献
60 例(36 例はプラチナ耐性例)	28%(25%)	Ann Oncol 11:1531, 2000

現行のドセタキセルの添付文書(2000 年 7 月改定)における有効性の記載

臨床成績

乳癌、非小細胞肺癌、胃癌及び頭頸部癌について本剤の単独投与による後期第 II 相臨床試験が 60mg/m² の用量で実施され、増減量 (50~70 mg/m²) の行われた症例(乳癌 21 例、非小細胞肺癌 32 例、胃癌 13 例、頭頸部癌 10 例)を含む対的策例奏効率は、乳癌 48.2%(67/139)、非小細胞肺癌 21.3%(32/150)、胃癌 17.1%(22/129)、頭頸部癌 20.6%(13/63)、であった。卵巣癌における本剤の単独投与による後期第 II 相試験は 70mg/m² の用量で行われ、対的策例奏効率は 23.8%(15/63)であった。

医薬品情報システム構築に関する法制度的考察

研究協力者：中村 陽子（財団法人 日本医薬情報センター 理事）

研究要旨

我が国の医薬品情報制度について、薬事法制定当時から現在に至るまでの構築の過程を法制度的に分析した。その分析結果を踏まえ、医薬品情報提供における添付文書の役割等に関して考察し、機動的な医薬品情報流通システムを構築するために必要な事項を明らかにした。

キーワード：医薬品情報、薬事法、薬事制度、添付文書、医薬品適正使用

A. 研究目的

医薬品情報が膨大化・複雑化する一方で、社会の情報通信基盤が整備された結果、e添付文書で示されるような情報提供システムを技術的に構築することが出来るようになった。

他方、医薬品は薬事法により規制されており、医薬品情報についても規制対象となっている。規制目的で法令により構築された制度は、その属性として自由度は低く、統制的な性格を持つ。

薬事規制下において、医薬品情報制度が構築されてきた経緯を調査し、機能的な医薬品情報システムを構築することを目的とする。

B. 研究方法

1960年代から現在に至るまでの、企業から医療関係者に対して提供される医薬品情報の態様及び薬事法・薬事制度の変遷を調査分析し、医薬品情報システムの構築

過程を明らかにした。

分析対象とした医薬品情報システムは、医療用医薬品に関して、互いに強い相互作用を及ぼす製薬企業、医療関係者、行政を主たる構成要素とするものであり、医療における医薬品使用の意思決定に影響を与える医薬品情報である。

C. 研究結果

1 医薬品の有効性情報の場合

医薬品は、使い方によっては薬にも毒にもなる。このような特性を持つので、製薬企業から最終消費者である患者に渡るまでに、医師により処方され、薬剤師を通じて提供される製品となっている。この流通経路の中で、使用(消費)の意思決定(選択)の判断材料として提供されるものが医薬品情報であり、当該製品の性質(有効性や安全性、品質等)を表すものである。そのために、医薬品は「モノと情報が一体化されなければならない」製品であるとされており、医薬品

(モノ+情報)は、生命関連製品として、薬事法により規制されている。

現行薬事法は、1960年(昭和35年)に制定されているが、その頃は、品質不良医薬品や虚偽・誇大広告のような違法なものを警察法規的に取り締まることに主眼が置かれていた¹。

1) 薬品の広告宣伝

医薬品の有効性情報は、「薬が効く」という内容の情報であり、企業に経済的利益をもたらすメリット情報としてモノに先立って流通を始める。広告宣伝は顧客を誘引する目的で行われているために、一方的に必要以上に提供される情報であり、「よく効く」という情報は企業活動のままに放置すると誇大化し過剰化していくものである。広告活動は憲法21条で保障される表現の自由に含まれるが、公共の福祉により制限されるとの判例²がある。

薬事法では、誇大広告等の禁止³、特定疾病用の医薬品の広告の制限⁴と、承認前

の医薬品等の広告の禁止⁵が定められている。なお、虚偽・誇大な広告については、一般の人が書く記事の広告なども規制されており、添付文書も同様である。医薬品の場合には、有効性情報が広告の中心となるため、広告規制⁶は、薬事規制の重要な部分であり、法制定当時から変更が加えられていない。

医薬品等の取引に関しては、不当景品類及び不当表示防止法(昭和37年)により規制されている。企業からの医薬関係者への情報提供については、「医学・薬学的情報提供に関する運用基準」により制限されている⁷が、制限されている情報提供は、企業に経済的メリットをもたらすような医薬品の取引を不当に誘引する手段としての情報提供である。

2) 薬品の表示記載

薬事法には、制定当初から、医薬品の表示に関して規定がある⁸が、医薬品に表示すべき事項⁹と表示禁止事項を定め¹⁰、表

¹ 薬事法制定当時の目的(第1条)は「医薬品、医薬部外品、化粧品及び医療用具に関する事項を規制し、その適正をはかること」である。
現在の薬事法の目的(第1条)は「医薬品、医薬部外品、化粧品及び医療用具の品質、有効性及び安全性の確保のために必要な規制を行うとともに、医療上特にその必要性が高い医薬品及び医療用具の研究開発の促進のために必要な措置を講ずることにより、保健衛生の向上を図ること目的とする。」と改正されている。

² 最高裁判決昭和32・3・13

³ 第66条(誇大広告等)

何人も、医薬品、医薬部外品、化粧品又は医療用具の名称、製造方法、効能、効果又は性能に関して、明示的であると暗示的であると問わず、虚偽又は誇大な記事を広告し、記述し、又は流布してはならない。

2 医薬品、医薬部外品、化粧品又は医療用具の効能、効果又は性能について、医師その他の者がこれを保証したものと誤解されるおそれがある記事を広告し、記述し、又は流布することは、前項に該当するものとする。

3 何人も、医薬品、医薬部外品、化粧品又は医療用具に関して墮胎を暗示し、又はわいせつにわたる文書又は図画を用いてはならない。第66条(誇大広告等)

⁴ 第67条(特定疾病用の医薬品の広告の制限)

政令で定めるがんその他の特殊疾病に使用されることが目的とされている医薬品であって、医師又は歯科医師の指導のもとに使用されるのでなければ危害を生ずるおそれが特に大きいものについては、政令で、医薬品を指定し、その医薬品の広告につき、医薬関係者以外の一般人を対象とする広告方法を制限する等、当該医薬品の適正な使用の確保のために必要な措置を定めることができる。

2 略

⁵ 68条(承認前の医薬品等の広告の禁止)

何人も、日本薬局方に収められていない医薬品又は第14条第1項に規定する医療用具であってまだ同項(第23条において準用する場合を含む)の規定による承認を受けていないものについて、その名称、製造方法、効能、効果又は性能に関する広告をしてはならない。

⁶ 旧厚生省薬務局において、医薬品等適正広告基準(昭和39年8月10日、薬発第559号、昭和55年10月9日薬発第1339号薬務局長通知により改正)が定められ、この通知に基づき指導が行われている。

⁷ 不当景品類及び不当表示防止法による医療用医薬品製造業公正競争規約としては、「事業者に対する景品類の提供に関する事項の制限」が平成7年に廃止され、企業からの医薬関係者への情報提供については、「医学・薬学的情報提供に関する運用基準」(平成8年10月)によっている。

⁸ 薬事法において、医薬品の表示記載事項を規定する部分は、医薬品の取扱いを定めた第7章第1節(毒薬及び劇薬の取扱い)第44条と第7章第2節(医薬品の取扱い)の第50条から第55条にある。

⁹ 第50条(医薬品の直接の容器または被包の記載事項)

医薬品は、その直接の容器又は直接の被包に、次の各号に掲げる事項が記載されていなければならない。但し、厚生省令で別段の定めをしたときは、この限りではない。

1 製造業者又は輸入業者の氏名又は名称及び住所

2 名称

3 製造番号又は製造記号

4 重量、容量又は個数等の内容量

5 日本薬局方に収められている医薬品にあつては、「日本薬局方」の文字及び日本薬局方において直接の容器又は直接の被包に記載するように定められた事項

(以下略)

第51条(直接の容器又は直接の被包が見えないときの記載方

示違反医薬品は、販売・流通してはならないと規定している¹¹。また、企業に対する立入検査や、廃棄命令、検査命令、改善命令、許可の取り消し、罰則規定も定められている。

法律により制度を構築する場合には、法に照らして合法か違法かという2つの判断コードの組み合わせにより構築する方法が取られることが多い。薬事法の場合にも、この方法によって、必須事項が表示され、禁止事項の表示がない医薬品のみが流通する制度が構築され、行政権限や処罰規定を定めることにより、違法行為を抑止する手法が用いられている。

薬事法制定当時は、医薬品の副作用が問題となる以前の社会であり、安全性確保や適正使用を目的とした医薬品情報提供という概念は無かった時代である。「よく効く」という情報が流通しすぎるため、過剰な有効性情報、虚偽の品質情報が規制対象とされている。医薬品情報システムの構築との第一段階として、違法行為を防止するための法的枠組みが定められたと考えられる。

添付文書も表示記載の一部であるが、直接の容器・被包への記載事項を定めた条文の後ろにあり、また、使用上の注意などの

記載は容器・被包又は添付された文書に書けばよいとされているため、現在とは異なった位置付けであったと考えられる¹²。

2 医薬品の安全性情報の場合

警察法規的な取締りによる薬事制度のあり方自体を変えたのは、1960年代に各国でおきた医薬品による副作用被害発生である。サリドマイドベビー誕生は、「薬は、次世代にまで毒である」ということの実証であり、製薬企業や各国政府、医療関係者への痛烈な現実的問題を提起した。我が国でも、キノホルムによるスモン病、クロロキンによる失明、筋肉注射¹³による大腿四頭筋短縮症等の副作用の被害にあった患者の発生により、副作用情報の重要性が認識され、厚生省により安全性情報システムが作り上げられた。

(1) 安全性情報の収集

① 薬品副作用モニター制度

サリドマイド問題に対しては、世界保健機構(WHO)総会において副作用情報の収集伝達の方法について論議され¹⁴、WHOが医薬品情報制度を設け¹⁵、加盟国内にも速やかにモニター制度を設けることが決議された¹⁶。

我が国では、WHOの決議に従い1967年(昭和42年)3月、医薬品副作用モニタ

法) 略

第52条(添付文書等の記載事項)

医薬品は、これに添付する文書又はその容器若しくは被包に、次の各号に掲げる事項が記載されていなければならない。但し、厚生省令で別段の定めをしたときは、この限りではない。

1 用法、用量その他使用及び取扱い上の必要な注意

(以下略)

第53条(記載にあたっての留意事項)略

¹⁰ 第54条(記載禁止事項)(当時の条文)

医薬品は、これに添付する文書、その医薬品又はその容器若しくは被包(内袋を含む)に当該医薬品に関し虚偽若しくは誤解を招くおそれのある事項、第14条(第23条において準用する場合を含む。)の規定による承認を受けていない効能若しくは効果又は保健衛生上危険がある用法、用量若しくは使用期間が記載されていないことではない。

¹¹ 第55条(販売・授与などの禁止)

1 前5条(注:ここでいう前5条とは、薬事法第50条から54条をさす)の規定に触れる医薬品は、販売し、授与し、又は販売若しくは授与の目的で貯蔵し、若しくは陳列してはならない。

2 略

¹² 当時の添付文書の「使用及び取扱上の必要な注意」とは、概ね使用量(年齢、疾病の程度、身体状況等の差異により必要があれば書き分ける。)、使用度数、使用期間、使用時期、使用の順序又は方法、使用の準備(振とう、希釈、温度調節などの操作)、禁忌症、副作用が起きた場合の措置等、その使用によって生ずる恐れのある保健上の危害を防止するための注意、貯蔵又は保管方法とされていた。高田浩運;薬剤師法・薬事法の解説 昭和36年;時事通信社出版

¹³ 筋肉注射としたのは、薬剤のみでなく、それに、使用方法、使用行為が伴って、副作用が発生しているからである。また、副作用発生後の措置により、患者の予後が異なってくる。他も、同様、副作用発生と医薬品との因果関係は判明していないことが多い。

¹⁴ 1962年WHO総会、医薬品の安全性と有効性に関する情報交換を行う計画開始要請決議採択

¹⁵ 1963年WHO総会、WHOによる医薬品情報制度の実施と各国の副作用モニター制度設立要請決議採択

¹⁶ 1965年WHO総会、加盟国が速やかに各国の国内モニター制度を設けることが決議。

一制度が発足し、1972年にWHO国際医薬品副作用モニター制度に加盟した。当初は、国立病院や大学病院等の限られた病院からの自発的な症例報告システムとして開始され、報告症例数も少なかった¹⁷。その後、全国すべての医療機関・薬局の医師・薬剤師等からの「医薬品・医療用具等安全性情報報告制度」へと発展し、現在では、医薬品等による有害事象・感染症の個別症例情報を国が収集するシステムとして、機能的に動いている。

②企業からの副作用報告制度

企業から国への副作用報告に関しては、1967年(昭和42年)9月にまず、新薬について、承認後3年間、全副作用についての頻度報告と未知の副作用症例の報告を厚生省薬務局長に報告するよう行政指導により義務づけられている¹⁸。新薬以外の医薬品についても、1971年(昭和46年)11月に(1)未知の副作用、(2)既知の副作用であっても重篤なもの、(3)既知の副作用であってもその副作用の発生の頻度、程度、症状などが従前知られているものと著しく変化したもの、については調査し、報告するよう義務づけられた¹⁹。

この制度は、その後、薬事法に定められた報告制度となるが、当初は、社会的要請を受けて、行政通知により、実質的な情報収集制度として構築されたものである。

(2) 安全性情報の提供

副作用情報の提供制度も収集制度と同様に、社会的要請を受け、関係者の努力と

強制力により構築されてきた。

① 使用上の注意の記載

1960年代から1970年代には、添付文書は専ら効能や効果を伝えるための“能書”²⁰であり、企業が副作用情報を積極的に書く状況にはなかった。厚生省は、副作用と使用上の注意を製品に記載させるために、順次、中央薬事審議会の審議を経て、医薬品や薬効群毎に使用上の注意を定め、法的に義務付けられた“添付文書”に記載すべきことを薬務局長通知により義務づけていった²¹。

添付文書には「きき目」は誇大といってもよいほど詳細に書かれているが、「副作用」に関する部分はほとんどなく、「きき目」についても「副作用」についてもありのままの正しい知識をえるための文書としては不完全であるというような指摘がなされており²²、安全に薬剤を投与できるための情報文書から遠く乖離しているという問題が指摘されていたことを考え合わせると²³、有効性を強調した“能書”の性格が強く、規制対象文書であったと推測される。

1976年(昭和51年)2月には、「医療用医薬品の使用上の注意記載要領」²⁴が定められ、使用上の注意に関して、項目や記載順などが統一された。

② 国からの情報提供

厚生省に集められた副作用情報は、197

²⁰ のうがき、のうしよと呼ばれていた。

²¹ 昭和43年以降、局長通知により、次のようなものが定められた。

抗生物質製剤、スルファミン製剤、糖質副腎皮質ホルモン、非ステロイド系消炎剤、クロロキン製剤、血液代用剤、局所麻酔剤、精神神経用剤、抗ヒスタミン外用剤、チアジド系降圧利尿剤、経口糖尿病薬、抗てんかん剤、黄体ホルモン・卵胞ホルモン剤、たん白同化ステロイド剤、男性ホルモン剤、抗結核剤、糖類製剤、甲状腺ホルモン剤等、解熱鎮痛剤(医療用)、抗凝血剤、止血剤、その他

²² 長谷川弥人、鈴木秀郎；特集「添付文書」とくに「使用上の注意」－各種医薬品情報における「使用上の注意」－、新薬と治療、8:3-12, 1975

²³ 吉利和；各種医薬品情報における「使用上の注意」－、新薬と治療、8:3, 1975

²⁴ 脚注2.2のうち、新記載要領による使用上の注意の通知は昭和50年以降の通知(テトラサイクリン系抗生物質以降)から採用されている。

¹⁷ 厚生省薬務局製薬課(現、医薬局安全対策課)にセンターが設置された。制度の目的は「医薬品による副作用に関する事例の収集をすみやかならしめ、当該医薬品の副作用による保健衛生上の危害の防止に資する」とされている。発足当初の、モニター病院は国立病院、大学付属病院の計192ヶ所であった。発足から1972年3月までに、1744報(年平均290症例)が、報告されている。

¹⁸ 薬務局長通知「医薬品の製造承認等に関する基本方針について」による。

¹⁹ 薬務局長通知「医薬品の副作用報告について」による。

3年(昭和48年)6月以来「医薬品副作用情報」として医療関係者等に伝えられるようになった。

現在に至るまで「医薬品・医療用具等安全性情報²⁵⁾」として継続されており、緊急で重要な情報は、厚生省医薬品情報(ドクターレター)等として発行された実績を持つ。行政による当情報誌の発行は、モニター病院等への情報のフィードバック用として計画され、コピー機が普及していなかったため、ガリ版刷りである。その後、医学雑誌などへ転載され、徐々に必要な情報が、医療関係者に伝達されることとなった。

現在、医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構の“医薬品情報提供システム”から、インターネットで、瞬時に日本中に、効率的に情報が提供できる体制がとられているが、安全性情報は有効性情報と異なり、自然に流通を始めることはない。

③法的規制の強化

医薬品安全性情報の収集・提供システムの基本型が構築された後、1979年(昭和54年)薬事法改正により、それまでに行政指導として行われていた再評価・再審査が制度化され、企業からの副作用報告や情報提供の義務化等が法制化された。

医薬品の情報提供に関しては、新たに医薬品の有効性・安全性の確保に必要な適正使用情報の収集・提供が支障なく行われるための規定が追加された²⁶⁾。

第52条の添付文書記載に対し、第77条の3の情報提供では、医療関係者が専門的立場から必要とする添付文書記載の補足・裏付けとなる情報や、添付文書未記載の副作用発現や重篤な症例の発生数の増加で緊急を要する情報で、添付文書に記載して情報提供することが困難な内容についての提供等が求められているとされており²⁷⁾、添付文書とは別に医療関係者に情報提供する責任と努力義務があることが定められている。

企業側では、薬事法施行に伴って、「医薬品の情報の収集・評価・対応・伝達・提供に関する規範作成指標²⁸⁾」などが作成されている。

1970年頃に創設された医療関係者からの安全性情報報告制度や企業の副作用報告制度や、国や企業の安全性情報伝達制度は、その後、薬事法改正により法的規制力も強化された。安全性情報システムの構築を情報システム構築の第2期とすると、安全性情報については、社会の要請を受け関係者の認識の高まりや努力があつて始めて機動的になると考えられる。

3 医薬品の適正使用情報

薬事法が、医薬品の安全対策を盛り込んだ福祉の増進に積極的に貢献する法律に改められた後、医薬品市販後調査の実施基準(GPMSP)が1991年に通知されるな

²⁵⁾ 2003年2月現在、186号

²⁶⁾ 第77条の3(情報の提供等)

昭和54年改正では、第77条の2として第1項と第2項のみが追加されたが、現在の条文の内容は次のとおりである。

1 医薬品…の製造・輸入販売業者…は、医薬品…の有効性及び安全性に関する事項その他医薬品…の適正な使用のために必要な情報を収集し、及び検討するとともに、薬局開設者、病院、診療所…の開設者、医薬品の販売業者、…医師、歯科医師、薬剤師、獣医師その他の医薬品関係者に対し、これを提供しよう努めなければならない。

2 薬局開設者、病院…の開設者、…医薬品関係者は、医薬品…の製造・輸入販売業者、卸売一般販売業…が行う医薬品又は…の適正な使用のために必要な情報の収集に協力するよう

努めなければならない。

3 薬局開設者、病院…の開設者、…医薬品関係者は、医薬品…適正な使用を確保するため、相互の密接な連携の下に第1項の規定により提供される情報の活用、その他必要な情報の収集、検討及び利用を行うことに努めなければならない。

4 薬局開設者又は医薬品の販売業者は、医薬品を一般に購入し、又は使用する者に対し、医薬品の適正な使用のために必要な情報を提供しよう努めなければならない。

²⁷⁾ 逐条解説薬事法、厚生省薬務局編、p450、(株)ぎょうせい発行、昭和57年

²⁸⁾ 昭和55年日本製薬工業協会作成、日本製薬団体連合会通知、日本医薬品卸連合会作成)

ど、一連の安全対策が強化された。

1993年には、「医薬品の適正使用」ということが、「的確な診断に基づき患者の症状にかなった最適の薬剤、剤形と適切な用法・用量が決定され、これに基づき調剤されること、次いで患者に薬剤についての説明が十分理解され、正確に使用された後、その効果や副作用が評価され、処方フィードバックされるという一連のサイクルである。」²⁹⁾と明確にされた。

当時の社会状況としては、非加熱血液製剤によるエイズ問題や、ソリブジン問題が発生し、1994年には厚生省においては医薬品安全性確保対策検討会が設置され、「医薬品による健康危機管理要領の策定」が行われ、中央薬事審議会の公開などの透明性の確保策が講じられた。

更に、1995年(平成7年)7月に製造物責任法が施行された³⁰⁾ことや裁判所の判断³¹⁾も影響を与え、企業として、添付文書に積極的に安全性情報を記載する姿勢へと変化が見られるようになり、この頃から、制限すべき“能書”から、添付文書本来の“医薬品情報提供の基本文書”へと変化したように考えられる。

1996年には、開発から市販後までの一貫した安全対策を強化するために、薬事法の改正が行われ、企業からの副作用・感染症報告の義務化や、GPMSPの法制化が行われた。薬剤師法の改正により、薬剤師の患者に対する情報提供が義務化された

のも、この時であり、改正の多くは、1997年(平成9年)4月から施行された。

医薬品情報の重要性が増し、添付文書に書くべき内容が量的にも質的にも増加し、また、注意事項の追加変更が頻繁になった。

医師、薬剤師などにとって、改訂頻度が多すぎ、利用しづらい添付文書になってきたという問題に対し、1994年に「医薬品添付文書の見直し等に関する研究」が開始され、重要度順の配列、使用上の注意の配置、副作用や相互作用などの表形式化などの改善策がまとめられた³²⁾。その結果を受けて1997年に「医療用医薬品の添付文書の記載要領」³³⁾が通知された。

従前の使用上の注意が安全対策の観点から、また、添付文書全体については監視指導の観点からそれぞれ局長通知が出されていたことを考えると、医薬品の適正使用情報を提供するための添付文書に対する初めての記載要領の通知であると考えられる。現在は、医療用医薬品添付文書の記載は、この記載要領に従っている。

4 添付文書と添付文書情報の分離

医薬品とは、モノと情報が一体化した商品であり、薬事法では、医薬品の箱(モノ)に情報(文書)を付けさせることにより、モノと情報が一体化した商品としての流通を担保しようとする制度が、添付文書制度である。

しかしながら、医薬分業の進展に伴い、医師は、医薬品の情報により商品を手にすることなく、自由に処方出来るようになって

²⁹⁾ 平成5年 厚生省薬務局長の諮問機関としての、21世紀の医薬品のあり方懇談会報告による

³⁰⁾ 製造物責任法では、製品の「欠陥」の有無の判断に、警告や使用上の注意表示の有無や適切さが判断要素となる。

³¹⁾ 平成8年1月23日 麻酔薬心停止事件 最高裁判決で、添付文書の記載は企業が投与を受ける患者の安全を確保するために、これを使用する医師等に対して必要な情報を提供する目的で記載するものであるから、添付文書の使用上の注意に従わないで医療事故が発生した場合は、特段の合理的理由がない限り、医師の過失が推定されるとする判断が下されている。

³²⁾ 「医療用医薬品添付文書の見直し等に関する研究班」報告について、厚生省薬務局安全課医薬品適正使用推進室発表、1996

³³⁾ 平成9年4月25日薬務局長通知、薬発第606号「医療用医薬品の添付文書の記載要領について」及び同日付薬発第607号「医療用医薬品の使用上の注意の記載要領について」

た。医師の処方(情報主体)と薬剤師の調剤(モノ主体)が分離され、医薬品(モノ)の箱や(モノに)添付された文書が医療関係者に届かない場合が増加してきたため、医師に対しては、容器・外箱・添付文書記載による情報提供がその機能を果たさない状況が出現してきた。

添付文書と添付文書情報が分離することに従って、医療関係者に適正使用情報を伝達するために、(法的な)添付文書以外に、(法的添付文書情報を記載した)添付文書や各種お知らせ文書やパンフレット、インタビューフォームなどの印刷物による情報提供の重要性が増してきている。インターネットでも多くの情報が提供されるようになり添付文書情報の重要性が高まってきているが、その法的根拠は第77条の3の努力義務による。

5 電子的医薬品情報

インターネットなどの情報通信技術は、時間的にも経済的にも必要な情報を瞬時に提供できる社会基盤を作り出した。1999年(平成11年)5月、厚生省及び企業からの医薬品に関する重要情報を、医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構から、インターネットで一元的に提供する「医薬品情報提供システム」が構築され開始された。医薬品情報の伝達手段として、インターネットは、情報量、迅速性、正確性、網羅性、一元性、簡便性、経済性、あらゆる点をとっても、文書を中心とした情報伝達手段と比較して、まさに、革命的であった。

現在、新様式の医療用医薬品の添付文書や、新医薬品の承認申請資料概要や、ドクターレターや医薬品・医療用具等安全性情報や、厚生労働省に報告された副作用症例概要や、回収情報等が、電子情報化

され、全国に発信されている。

本研究で作成された e 添付文書構想は、法的には、第 52 条に規定される添付文書による基本的情報提供義務及び第 77 条の 3 に規定される情報提供努力義務に対し、最新の情報通信技術を応用して医療関係者が利用しやすい電子情報の形態で提供する構想と言える。

D. 考察

医薬品情報システムの構築の経過について調査した結果、有効性情報と安全性情報に次のような違いが見られた。

有効性情報は、企業活動に益をもたらす情報であり、企業により、自律的に提供が進められるため、法的な制限が必要である。

安全性情報は、企業活動に益をもたらさない情報であるため企業によるだけではシステム構築は出来ない。社会的要請に従い、目的を明確にした制度(システム)を創設し、そのシステムが十分機能するためには、情報が作成され、発信されつづけることが必須であり、機動力を発揮するためには関係者の努力(エネルギー)が必要である。

医薬品情報が医薬品適正使用の判断材料となるためには、添付文書その他、各情報伝達媒体の中での有効性情報と安全性情報のバランスが必要である。

機能する e 医薬品情報システムの構築にあたっては、通信技術的なシステム構築の前に、医薬品情報提供の目的・理念があり、企業側からバランスのとれた医薬品適正使用情報が提供されなければならないと考えられる。

資料 医薬情報システムに関する法制度の変遷

<p>1960 年代</p>	<p>虚偽広告等、有効性情報の禁止・制限が中心課題</p> <p>昭和35年 現行薬事法制定</p> <ul style="list-style-type: none"> ・目的は、医薬品等に関する事項を規制し、その適正をはかること。 ・毒薬・劇薬明示のための、表示事項と表記方法を定める(第44条)。 ・直接の容器・被包に記載すべき事項を定める(第 50 条)。 ・添付する文書又は容器・被包に記載すべき事項を定める(第 52 条)。 ・虚偽又は誇大な広告を禁止する(第66条)。 ・がん等の特殊疾病医薬品の広告を制限する(第67条) ・承認前の医薬品の広告を禁止する(第68条) <p>昭和35年「医薬品等適正広告基準」通知</p>
<p>1970 年代</p>	<p>サリドマイドやキノホルム等の医薬品副作用が社会問題化 副作用情報の収集・提供制度構築が課題。</p> <p>1967年 WHO勧告を受け、医薬品副作用モニター制度開始</p> <p>1967年 厚生省「医薬品の製造承認等に関する基本方針」の策定 企業からの副作用報告制度等開始(局長通知)</p> <p>1968年 厚生省 薬効群毎に使用上の注意の整備開始、 添付文書への記載順次通知</p> <p>1973年 厚生省医薬品副作用情報(現在の医薬品・医療用具等安全性情報)作成開始</p> <p>1976年「医療用医薬品の使用上の注意記載要領」通知。</p> <p>1979年薬事法改正</p> <ul style="list-style-type: none"> ・企業の有効性・安全性等情報の収集・提供規定(第 77 条の2追加)。 <p>1979年 医薬品副作用被害救済基金法制定</p>

1980年代	<p>医薬品情報の収集・提供について、法的制度整備。</p> <p>1980年 医薬品等適正広告基準改正</p>
1990年代	<p>適正使用のための医薬品情報制度構築</p> <p>1990年 医薬品の臨床試験の実施のための基準(GCP)</p> <p>1991年 新医薬品の再審査の申請のための市販後調査の実施に関する基準(GPMSP)</p> <p>1993年 医薬品の適正使用についての提言 (厚生省 21世紀の医薬品のあり方懇談会報告)。</p> <p>1993年 医薬品の市販後調査の実施に関する基準(改定GPMSP)</p> <p>1993年 ソリブジン事件発生</p> <p>1994年 医薬品安全性確保対策検討会設置</p> <p>1994年 製造物責任法制定</p>
1995年	<p>増加する医薬品情報への対応</p> <p>1994年 「医薬品添付文書の見直し等に関する研究」開始</p> <p>1995年 医薬品安全性確保対策検討会中間取りまとめ</p> <p>1996年 薬事法改正 GCP、GPMSPの法制化 副作用・感染症情報の収集・報告の義務化 等</p> <p>1997年 添付文書及び使用上の注意の記載要領通知</p>
2000年	<p>電子的情報提供の普及</p> <p>1999年 医薬品情報提供システム稼動 (添付文書その他の重要な基本的医薬品情報を電子化してインターネットで提供する試み)</p> <p>2001年 「添付文書等による医療用医薬品に関する情報の提供の在り方に関する研究」開始</p> <p>2002年 e添付文書 試作版公表</p>